

Léčba nádorů žaludku se odvíjí od stadia onemocnění. Léčba časných stadií onemocnění (stadium IA) je endoskopická a zahrnuje endoskopickou mukózní resekci (EMR) a/nebo endoskopickou submukózní disekci (ESD). EMR je indikována v případě lézí do velikosti 10–15 mm, nicméně v Evropě je preferována jako standardní modalita ESD, kdy je cílem dosažení R0 resekce s negativními okraji a spodinou (4). V případě pokročilejších časných stadií, které jsou endoskopicky neošetřitelné je možností chirurgický výkon. Nicméně po samostatném chirurgickém výkonu naprostá většina pacientů dospěje k relapsu onemocnění, nejčastěji ve formě vzdálené generalizace. Léčba karcinomu žaludku v naprosté většině případů proto vyžaduje multidisciplinární přístup.

Časná stadia karcinomu žaludku jsou asymptomatická, není zaveden screening tohoto onemocnění, a proto jsou pacienti v Evropě diagnostikováni zejména v lokoregionálně pokročilém a/nebo metastatickém stadiu. Je konsenzus, že nádory žaludku od stadia IB–III (> T1a a/nebo > N0 M0) jsou léčeni multimodálním přístupem, kde je standardem perioperační chemoterapie (5).

Perioperační terapie nádorů GEJ a žaludku

Studie MAGIC byla první studií, která prokázala benefit perioperační chemoterapie u pacientů s lokoregionálně pokročilými nádory žaludku, GEJ, a distálního jícnu. Studie randomizovala 503 pacientů v poměru 1:1 k perioperační chemoterapii ECF (3 cykly epirubicinu, cisplatiny a 5-FU před a po operaci) vs. primární resekci. Jednalo se o populaci pacientů stadia II a III. Převážná část pacientů ve studii měla karcinom žaludku (74 %), následovali pacienti s nádory distálního jícnu (14,5 %), a konečně pacienti s nádory GEJ (11,5 %). Studie prokázala zlepšení v 5letém přežívání ve prospěch ramene s perioperační chemoterapií (36 % vs. 23 %, HR 0,79, $p = 0,009$). Benefit perioperační chemoterapie byl prokázán i přesto, že pouze 41,6 % pacientů dokončilo pooperační část chemoterapie. Na druhou stranu je potřeba zmínit, že adekvátní chirurgický výkon ve smyslu D2 lymfadenektomie mělo pouze 38 % pacientů s nádory žaludku a perioperační chemo-

terapie tak mohla částečně kompenzovat nedostatečný chirurgický výkon (6). I přesto ale tento přístup jednoznačně prokázal svůj benefit a vedl k stanovení nového standardu pro tuto populaci pacientů.

Benefit perioperační terapie u pacientů s nádory žaludku byl prokázán i ve studii FNCLCC/FFCD, kde bylo 224 pacientů s nádory distálního jícnu, GEJ a žaludku léčeno perioperační chemoterapií (2 až 3 cykly předoperační chemoterapie cisplatina a 5-FU a 3 až 4 cykly pooperační chemoterapie stejným režimem). I tato studie prokázala benefit perioperační chemoterapie, kdy 5leté přežívání bylo 38 % vs. 24 % (HR 0,69, $p = 0,02$). Ve shodě se studií MAGIC dokončilo pooperační část chemoterapie méně než 50 % pacientů (7).

Vzhledem k velmi podobným výsledkům 5letého přežití (MAGIC vs. FNCLCC/FFCD) se nabízela otázka významu antracyklinu v perioperační léčbě. Studie MRC OE05 přímo srovnávala na populaci 897 pacientů s nádory distálního jícnu a GEJ stadia > T1N+ chemoterapii (podávanou pouze preoperačně): 2 cykly cisplatiny a 5-FU vs. 4 cykly ECX. Triplet byl spojený s vyšší mírou pCR (11 % vs. 3 %), nicméně toto se nepromítlo do zlepšení OS v rameni s tripletem (mOS 26,1 měsíce vs. 23,4 měsíce, HR 0,90, $p = 0,19$) (8). Je potřeba zmínit, že v této studii nebyli zařazeni pacienti s nádory žaludku a nelze tak tyto výsledky zcela jednoduše přenést i do populace pacientů s těmito nádory.

Diskuze o preferovaném režimu (typ cytostatika, délka podávání) v perioperační terapii lokoregionálně pokročilých nádorů žaludku byla ukončena publikováním výsledků studie FLOT4. Navíc se jednalo o studii, která jako první srovnávala potenciální nový standard léčby vůči aktivnímu režimu studie MAGIC. Jedná se o studii, které vedla k definici nového standardu terapie pro tuto populaci pacientů. Studie randomizovala 716 pacientů s nádory GEJ a žaludku (cT2 a vyšší a/nebo cN+) k perioperační chemoterapii 4 cykly FLOT vs. 3 cykly ECF/ECX. Studie byla superiorní ve všech sledovaných parametrech: mOS byl 50 měsíců vs. 35 měsíců, HR 0,77, $p = 0,012$, mPFS byl 30 měsíců vs. 18 měsíců, HR 0,75, $p = 0,004$ a 5letý OS byl 45 % vs. 36 % ve prospěch režimu FLOT. Současně pacienti v rameni s FLOT měli častěji v rese-

kátu nález pCR (16 % vs. 6 %, $p = 0,02$). Dále v rameni s FLOT bylo dosaženo více R0 resekci (94 % vs. 87 %, $p = 0,011$). Benefit FLOT byl pozorován i v podskupinách: > 70 let, karcinom s buňkami pečetního prstenu, difúzním adenokarcinom). Mezi rameny nebyl pozorován rozdíl ve výskytu závažných nežádoucích účinků (27 % vs. 27 %). I přes intenzifikaci režimu nebyl mezi rameny pozorován rozdíl v postoperační morbiditě a mortalitě. Nicméně i zde se ukázala náročnost pooperační části perioperační chemoterapie, kdy plánovaný počet cyklů dokončilo pouze 46 % pacientů v rameni FLOT a 37 % pacientů v rameni ECF/ECX (9).

FLOT je v Evropě v současnosti považován za preferovaný režim perioperační chemoterapie v případě lokoregionálně pokročilých nádorů distálního jícnu, GEJ, žaludku pro pacienty, kteří jsou v dobrém celkovém stavu a jsou schopní tolerovat triplet. Zcela jistě to není režim pro všechny nemocné. Vzhledem k jeho nezanedbatelné toxicitě (90 % pacientů dokončilo preoperační část léčby, ale pouze 60 % zahájilo pooperační část, a dokončilo ji 46 % pacientů) je u biologicky starších nemocných a/nebo v případě komorbidit doporučován dublet: mFOLFOX6, nebo kombinace cisplatiny a 5-FU.

Na základě robustních dat by měla být v současnosti naprostá většina pacientů (ideálně všichni) s lokoregionální pokročilými nádory léčena perioperační chemoterapií. Primární chirurgický výkon by měl být zvažován pouze jako urgentní výkon při jinak nezvladatelném krvácení.

I přesto, že perioperační léčba u nádoru žaludku je standardem v případě lokoregionálně pokročilých nádorů, ale není v současnosti známo, jak postupovat v případě nedostatečné odpovědi na předoperační systémovou léčbu: změna režimu? dokončení chemoterapie stejným režimem?

Co je ale v současnosti obecně přijímáno jako rizikový faktor relapsu onemocnění po perioperační chemoterapii je skutečnost, že regrese primárního tumoru je méně významným prediktorem relapsu než pozitivita v lymfatických uzlinách po onkologické terapii (10). Současně se ukazuje, že dokončení pooperační části chemoterapie je důležité a je spojeno s benefitem v parametru OS (mOS 62,7 měsíce